FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N° 155

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-François JOUNION

né le 9 juillet 1937 à Gélacourt (Meurthe et Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le :

PYROSIS DE LA FEMME ENCEINTE
PROPOSITION D'UN NOUVEAU TRAITEMENT
PAR L'OXETHAZAINE

Président : M. MERGER, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-François JOUNION

né le 9 juillet 1937 à Gélacourt (Meurthe et Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le :

PYROSIS DE LA FEMME ENCEINTE
PROPOSITION D'UN NOUVEAU TRAITEMENT
PAR L'OXETHAZAINE

Président : M. MERGER, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

A mes Parents,

A toute ma Famille,

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544321_0036

A Monsieur le Professeur MERGER

Chevalier de la Légion d'Honneur

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris,

Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté de Médecine de Paris.

qui a bien voulu me faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Avec l'hommage de mon profond respect et de ma plus haute reconnaissance.

A Monsieur le Professeur CHAPPAZ

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de REIMS

Professeur de Clinique Obstétricale à l'Ecole Nationale de Médecine de Reims.

qui m'a conseillé d'entreprendre cette étude et m'a fait bénéficier de ses hautes connaissances.

Avec mes plus vifs remerciements.

A mes Maîtres
de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS

En reconnaissance pour les enseignements qu'ils m'ont dispensés durant mes études médicales.

C H A P I T R E - I -

LE SYNDROME - ESSAIS SUR SA PATHOGENIE

Le pyrosis est une sensation de brûlure qui débute dans la région épigastrique et qui remonte le long de l'oesophage. C'est, au cours de la grossesse un symptôme très fréquent.

Si parfois, dès les premières semaines de la grossesse, apparaissent quelques brûlures oesophagiennes c'est surtout durant le 2e trimestre, aux environs du 5e mois que s'installe un pyrosis véritablement gênant et violent, progressant avec la grossesse pour être à son paroxysme aux environs du terme. Enfin ces brûlures disparaissent dans les jours ou les heures qui suivent l'accouchement.

Il faut constater que le pyrosis gravidique revêt un caractère postural très certain. En effet, celui-ci est surtout accentué lors du décubitus dorsal pouvant même empêcher le sommeil ; il est déclenché ou accru par les mouvements de flexion du tronc et les actes qui, comme la défécation, augmentent brusquement la pression abdominale.

On a voulu longtemps rendre responsable de ce pyrosis, une hyperchlorhydrie gastrique en rapport avec l'état de grossesse. Il faut bien avouer qu'actuellement une telle pathogénie est souvent encore invoquée.

Cependant on sait, depuis les travaux de STRAUSS et CASTLE, que la gestation entraîne au contraire une diminution du taux de l'acidité gastrique.

MONGES fait même remarquer que celui-ci est en raison inverse de l'âge de la grossesse. Il est donc particulièrement bas pendant le dernier trimestre, période où le pyrosis est le plus intense.

Certains auteurs ont aussi attribué le pyrosis gravidique à un spasme du cardia avec antipéristaltisme oesophagien.

Mais actuellement on admet qu'il est dû à un reflux de liquide gastrique dans l'oesophage engendré par un trouble de la tonicité gastro-oesophagienne.

SCOTT et DEUTSCH ont vérifié la réalité du reflux oesophagien en pratiquant des oesophagoscopies systématiques en cas de pyrosis gravidique. Il est à remarquer que la muqueuse oesophagienne était habituellement normale (mis à part quelques cas exceptionnels d'oesophagite stricturante ou ulcéro-hémorragique).

Auparavant RIGLER et ENEBOE avaient étudié radiologiquement le problème du pyrosis gravidique. Ils avaient recherché la réalité du reflux et avaient constaté la fréquence relative de hernies du hiatus diaphragmatique (4 hernies sur 79 primipares, 2I hernies sur II6 multipares).

Cependant ces auteurs ignoraient les relations existant entre la hernie hiatale, le reflux gastro-oesophagien et le pyrosis pour eux en effet les hernies hiatales de la grossesse n'entraînaient aucun trouble.

En fait pour MONGES et GARCIN-NICOLAS "ce syndrome des derniers mois rentre dans le cadre de la pathologie de l'hiatus oesophagien. Il est dû à un reflux gastro-oesophagien, conséquence d'une relaxation de l'anneau hiatal, que celle-ci entraîne ou non une hernie gastrique à travers l'hiatus".

Leur recherche a porté sur 54 femmes enceintes primipares ou multipares examinées pendant les quatre derniers mois de la grossesse : 43 présentaient du pyrosis (soit 80 °/₀) les autres étaient exemptes de ce symptôme .

1 - sur les 43 femmes enceintes atteintes de pyrosis :

- I5 avaient une hernie de l'hiatus avec reflux

- I7 avaient du reflux sans hernie hiatale évidente
- II cas furent négatifs.

2 - sur les 11 femmes enceintes qui n'avaient pas de pyrosis on ne décèla ni hernie, ni reflux.

Ces travaux s'accordent avec ceux de HILLEMAND, VIGUIE, BERNARD, VILLARD et DELILLE qui insistaient au sujet de cinq observations de hernies hiatales avec reflux chez des femmes enceintes sur la fréquence des hernies hiatales de la grossesse et le rôle du reflux dans le déclenchement du pyrosis.

L'étiologie du pyrosis étant précisée il nous faut maintenant rappeler brièvement quelques notions sur le reflux gastro-oesophagien et sa physiopathologie.

Le reflux gastro-oesophagien est le passage du contenu gastrique dans l'oesophage sans participation active de la musculature gastrique ou phréno-abdominale ce qui élimine les vomissements et les régurgitations.

Ce reflux se produit du fait des différences de pression existant dans le thorax (pressions négatives) et dans l'abdomen (pressions positives).

Il apparaît surtout dans les positions où les liquides gastriques exercent leur pression sur l'orifice cardial : décubitus dorsal, procubitus, antéflexion du tronc. La toux, l'éternuement, la défécation entraînant une hyperpression abdominale, déclenchant souvent ce phénomène. Au cours de la grossesse, les conditions d'apparition du reflux, donc du pyrosis sont largement favorisées par l'existence:

1 - <u>De facteurs mécaniques</u> :

C'est l'augmentation de la pression abdominale de façon permanente, La hernie apparaît vers le 5e, 6e mois, c'est à dire lorsque l'utérus a atteint un volume important l'estomac est comprimé contre le diaphragme, et de plus subit une rotation d'avant en arrière, de bas en haut et de gauche à droite amenant le cardia contre l'hiatus. Dans le cas où on ne décèle pas de hernie

hiatale vraie et évidente on peut penser que c'est un relâchement de l'hiatus qui est responsable du reflux. Ceci étant sans doute un premier stade d'une hernie hiatale. DE CARVALHO, LORTAT-JACOB, et ROBERT ont montré que ces états suffisent à entraîner des troubles de la continence gastro-oesophagienne.

2 - Des facteurs endocriniens liés à la grossesse ont également un certain rôle favorisant.

La gravidité entraîne une hyperlaxité ligamentaire et une diminution du tonus de la fibre lisse et striée. L'atonie gastro-intestinale est habituelle.

On a invoqué des modifications humorales physico-chimiques, mais pour la plupart, existent des facteurs endocriniens agissant sur le système neuro-végétatif. Les oestrogènes ont été incriminés (REYNOLDS, VON ARVAY). HISAW a isolé une hormone placentaire, la relaxine, qui, distincte de la progestérone et de la folliculine, contrôlerait ce mécanisme.

Les obstétriciens reconnaissent, qu'en général, les effets d'hypertonie sont fréquents au début de la grossesse alors que les effets hypotoniques sont habituels pendant le dernier trimestre de la grossesse sur le tractus digestif et urinaire.

oOo

C H A P I T R E - II -

LES THERAPEUTIQUES PROPOSEES

Quelles sont, maintenant, les thérapeutiques qui ont été utilisées, jusqu'ici, pour le traitement du pyrosis gravidique ?

On a indiqué :

A - Tout d'abord :

1 - le régime avec suppression des crudités, du pain, des confitures et des mets acides,

2 - les alcalins neutralisant l'acidité gastrique à action favorable mais très momentanée tels : le bismuth ou l'hydrate d'alumine.

3 - Certains gels de silicones.

B - Dans un deuxième temps avec l'accroissement des connaissances concernant le pyrosis gravidique dans les domaines radiologique, endoscopique et humoral des indications thérapeutiques furent proposées :

1 - Un traitement postural, ce qui est logique pour éviter le reflux (par exemple position demi-assise pendant le sommeil)

2 - Classiquement les traitements atropiniques influencent favorablement la motricité gastrique.

3 - Les préparations bromurées (bromure de calcium), le salicylate d'ésérine ou de génésérine offraient encore des échecs.

4 - Si les résultats étaient jusqu'alors décevants, un progrès réel était connu avec : la prostigmine (physostigmine) à la posologie suivante :

- soit per os : un comprimé de I5 mg 2 fois par jour et par période de I0 jours.
- soit par voie sous-cutanée : une injection de I/2 mg par jour pendant 3 à 5 jours.

C'est l'opinion de DUMONT, LACOMME, MERGER.

GRASSET, LEVY et PIALOUX ont publié des essais cliniques se rapportant à l'administration de prostigmine soit per os soit par voie parentérale sur 27 parturientes. Ils ont obtenu 66,6 °/₀ de succès avec guérison complète en une série de traitement (I8 guérisons).

Ce pourcentage traduisait le succès de cette thérapeutique. Cependant, il faut bien l'admettre, il était souhaitable de posséder un médicament qui puisse être utilisé de façon commode et surtout d'action rapide, efficace et totale, sans effets parallèles.

oOo

C H A P I T R E - III -

I - PUBLICATIONS ANTERIEURES SUR LE PRODUIT A L'ESSAI

Le produit choisi par notre Maître, Monsieur le Professeur CHAPPAZ, s'appelait avant sa commercialisation le FH 099 ou oxéthazaïne.

Le premier essai clinique fut favorable.

Il s'agissait d'une cinquième parité, âgée de 24 ans, qui consulte au cours de son 7e mois de grossesse.

Depuis le 6e mois sont apparues des brûlures d'estomac environ une demi-heure après les repas et même lorsqu'elle ne mange pas. Elles durent 5 à IO minutes.

La malade ressentait les mêmes douleurs au cours de sa première grossesse et pendant toute la durée de celle-ci elle eut des vomissements.

L'étiologie probable consiste en brûlure d'estomac et pyrosis.

Aucune radiographie n'a été faite.

Le traitement prescrit est de 3 cuillérées à soupe de FH 099 par jour et en 4 jours les résultats sont excellents. Brûlures d'estomac et pyrosis disparaissent. Il n'y a aucun effet parallèle. Aucun autre traitement ne fut utile les troubles ne réapparaissant pas.

Ce résultat avec guérison rapide conduit Monsieur CHAPPAZ à poursuivre les observations et à conseiller nos travaux dans ce sens.

2 - PUBLICATIONS ANTERIEURES SUR L'OXETHAZAINE EN OBSTETRIQUE :

En I963-I964 :

STUART CARNE de LONDRES expérimente le produit sur 36 parturientes âgées de I8 à 4I ans. Il divise ses malades en trois groupes :

- Ier groupe de I6 personnes
- 2e groupe de I6 personnes également
- 3e groupe de 4 parsonnes seulement

Il fait préparer deux séries de flacons contenant pour :

- la série A : un gel d'antiacide d'alumine et d'hydroxyde de magnésium
- la série B : la "mucaîne" ou oxéthazaîne en suspension.

Les 2 séries de bouteilles ayant un goût identique, et étant simplement étiquetées A pour le gel et B pour l'oxéthazaîne afin de ne pas être connues des malades.

Aux deux premiers groupes (soit 32 personnes) il distribue un flacon A et un flacon B.

Au 3e groupe il distribue un flacon A et un flacon B mais contenant tous deux exactement le même produit : l'oxéthazaîne en suspension.

- Il demande au Ier groupe de prendre d'abord la préparation A le Ier jour à raison de 3 fois 8 ml environ par jour puis la préparation B le 2e jour aux mêmes doses, puis de nouveau le produit A etc... en respectant l'alternance. Ceci pendant I0 jours.

- Au 2e groupe il fait commencer par la préparation B puis continuer avec A aux mêmes doses avec la même alternance et durant le même temps.

-Le 3e groupe évidemment a pris pendant I0 jours l'oxéthazaîne puisque les flacons A et B ont la même contenance, les parturientes ne le sachant évidemment pas.

On avait donc :

- I6 femmes ayant commencé par les antiacides
- I6 femmes ayant commencé par l'oxéthazaïne
- 4 femmes ayant pris tout le temps l'oxéthazaïne .

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Nature des produits	Répartition des femmes	Préférence pour le flacon B (Oxéthazaïne) en suspension)	Préférence pour le facon A (antiacides seuls)	Aucune Préférence entre A et B	Préférence pour 1 des 2 flacons en fait identiques (3e grp.)	ECHEC
Oxéthazaïne prise d'abord	I6	I4	0	2	-	0
Antiacides pris d'abord	I6	I4	I	0	-	I
Oxéthazaïne prise tout le temps	4	-	-	3	I	0

Ce test prouve combien spontanément et sans suggestion reçue 3I femmes sur 36 ont ressenti les avantages de l'oxethazaïne en affirmant leur guérison (86,I °/₀ de guérison).

Il y eut I échec par rechute avec réapparition des troubles. On note également une préférence (en fait apparente) pour une femme du 3e groupe n'ayant reçu qu'un seul type de traitement et désirant un flacon plutôt que l'autre.

Ces réponses dépassant les prévisions décidèrent CARNE à traiter systématiquement ses pyrosis gravidiques avec l'oxéthazaïne.

On constate dans 8 °/₀ des cas environ une constipation transitoire due vraisemblablement à la nature anesthésique du produit.

oOo

C H A P I T R E - IV -

P H A R M A C O L O G I E

Le FH 099 utilisé pour nos essais est une suspension, dans un gel d'alumine et de magnésium, d'un puissant anesthésique de synthèse l'OXETHAZAINE.

L'intérêt de l'oxéthazaïne est de rester sous la forme non ionisée seule active, même en milieu acide, ce qui permet comparativement aux autres anesthésiques locaux, une action très puissante, prolongée et très bien tolérée. Jusqu'ici en effet l'emploi per os des anesthésiques en thérapeutique digestive s'est heurtée d'une part à la rapide inactivation des différents produits utilisés dans le milieu gastrique acide, d'autre part à leurs effets secondaires ou toxiques.

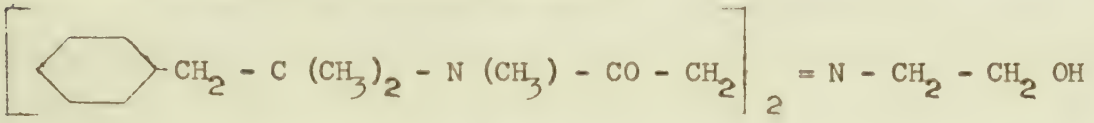
Le FH 099 se présente sous la forme d'un gel dont chaque cuillérée à café contient IO milligrammes d'oxéthazaïne base en suspension.

Sa composition en est la suivante :

- Aluminium hydroxyde	5,8I g
- Magnésium hydroxyde	I,95 g
- Oxéthazaïne base	0,200 g
- Sodium benzoate	0,45 g
- Acide benzoïque	0,05 g
- Sodium saccharinate	0,002 g
- Sodium sucaryl	0,I0 g
- Glycérine	3,I22 g

- Alcool ..... 0,08 g
- Parfum composé F 790 ..... 0,004 ml
- Essence de menthe ..... 0,004 ml
- Eau distillée q s p ..... IOO, ml

L'oxéthazaïne appartient à la série des bi-acétamides. Sa structure chimique répond à la formule suivante :



L'oxéthazaïne entre dans la composition de la suspension de FH 099 sous la forme de sa base qui y est faiblement solubilisée. Cette base oxéthazaïne est presque complètement insoluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool.

Le chlorhydrate d'oxéthazaïne qui a servi à certains essais pharmacologiques est soluble dans l'eau à raison de une partie pour mille.

L'oxéthazaïne est un analgésique de contact.

Testé sur la cornée du lapin comparativement à divers produits similaires elle a montré une activité particulièrement puissante à dose très faible.

L'oxéthazaïne a une action analgésique.

- 500 fois plus puissante que la cocaïne à même dose
- et 4.000 fois plus puissante que la procaïne à même dose.

Son activité s'établit en I9 minutes pour une concentration à 0,0005 °/₀ de base active et dure 25 minutes. L'anesthésie est obtenue en 2 minutes 30 secondes avec une solution à 0,025 °/₀ et dure 4 heures environ.

L'oxéthazaïne a donc une action relativement lente à établir mais très prolongée ce qui indiquait son expérimentation en gastro-entérologie.

Son usage en injections parentérales, par voie rachidienne ou en infiltration apporte une anesthésie trop prolongée qui est un obstacle à son utilisation clinique par ces voies.

L'oxéthazaïne en solution dans les milieux acides reste en grande partie sous la forme non ionisée seule active. Dans une solution à pH = 1 elle conserve une activité importante à une concentration 400 fois inférieure à celle de la procaïne.

L'action spasmolytique constatée in vitro sur l'intestin isolé (GLASSMAN-SEIFTER) n'a pas été retrouvée in vivo chez le chien.

- sur le jéjunum de lapin à la concentration de 0,5 mcg/ml l'oxéthazaïne inhibe l'action contracturante de la physostigmine et du chlorure de baryum.

- sur l'iléon isolé du cobaye à la concentration de 0,3 mcg/ml l'oxéthazaïne inhibe l'action contracturante du diphosphate d'histamine (0,04 mcg/ml).

- le chien soumis à l'injection intraveineuse de 0,02 mg/kg de prostigmine recevant une injection intraveineuse d'oxéthazaïne à raison de 0,75 à 5 mg/kg ne modifie pas les tracés des pressions intra-duodénales.

L'oxéthazaïne d'autre part :

- n'a aucune action cholinergique, ni anticholinergique : contrôlé par injection intra-péritonéale au rat à raison de 5 à I0 mm/kg

- est dépourvue de tout effet d'excitation cérébrale : étudié après injections de 2 à 5 mg au poussin;

- n'a aucun effet sur la cicatrisation des brûlures digestives provoquées chez le lapin par le sulfure de baryum lorsqu'elle est employée à la concentration de 0,2 °/₀ (dose qui est utilisée dans la suspension de FH 099). La cicatrisation est prolongée lorsque la concentration atteint 5 °/₀.

TOXICITE ET TOLERANCE GENERALE ET LOCALE.

Les doses léthales sont en faveur absolue du même ordre que celles des autres anesthésiques locaux, mais les doses actives d'oxéthazaïne étant beaucoup plus faibles le "coefficient thérapeutique" est bien plus favorable.

1 - Chez la souris :

a - par voie orale :

1 - en solution : la dose léthale 50 est de 400 mg/kg

2 - en suspension dans un gel d'alumine la toxicité est encore réduite DL 50 = 900 mg/kg

Par comparaison , la posologie chez l'homme est de I0 à 20 mg par prise soit 0,2 à 0,4 mg/kg pour un adulte de 50 kg environ.

b - par voie intra-péritonéale :
le DL 50 est de 30 à I92 mg/kg

c - par voie intra-veineuse :
la DL 50 est de 3,6 mg/kg

2 - Chez le lapin :

par voie intra-veineuse la DL 50 est de I,5 mg/kg.

3 - Chez le chien :

a - une injection intra-veineuse de 0,25 mg entraîne une chute tensionnelle de 60 mm de mercure qui dure 3 minutes et demie.

b - une injection intra-veineuse de 0,50 mg provoque une chute tensionnelle de 90 mm de mercure qui dure 5 minutes et demie.

Il n'y a aucune potentialisation ou inversion de l'adrénaline. Les essais de toxicité chronique ont été étudiés sur :

1 - Le rat :

Plusieurs lots de rats ont été soumis à l'ingestion quotidienne d'oxéthazaïne mêlée à la nourriture dans les proportions de 0,I ; 0,2 ; 0,4 °/₀ pendant 26 à 30 semaines et la comparaison fut effectuée par rapport à des lots témoins. La dose la plus élevée (0,4 °/₀) affecte la courbe pondérale ; ceci peut être en partie attribuable au rejet de nourriture. Aucun autre effet secondaire ne fut constaté.

Il n'y eut pas de modifications des vitesses de sédimentation globulaire , ni des examens hématologiques, pas d'altération significative du poids des organes ni de leurs structures histologiques.

2 - Le chien :

Dix chiens subirent chaque jour pendant six mois de 400 à 800 mg d'oxéthazaïne.

Il n'y eut aucune modification hématopoïétique, aucune altération histologique sur les examens complets des différents organes.

D'autres chiens reçurent pendant 3 semaines une dose de 2,5 mg à I0 mg/kg d'oxathazaïne en suspension dans un gel d'alumine. Il ne fut constaté ni modification de poids, ni altération des organes lors des vérifications anatomiques.

Chez l'homme les travaux réalisés ont montré dans une large mesure les résultats conformes à l'expérimentation animale.

La suspension d'oxéthazaïne à expérimenter sous le n° FH 099 bénéficie déjà d'expériences étendues et dans certains cas son administration a été poursuivie plusieurs mois sans inconvénient.

Il n'a pas été observé de signes toxiques proprement dits et ceci s'explique en raison de la faible concentration du produit en suspension (environ 0,2 °/₀) et de sa faible absorption digestive.

Les effets secondaires notés sont exceptionnels et font figure d'intolérance particulière :

- aucun effet secondaire notable constaté par
  DEUTSCH, CHRISTIAN sur 92 cas
  BERKOWITZ sur 50 cas
  HOLLANDER cite 1 cas sur I9 ou la malade se plaignait de sècheresse de la bouche.

L'ingestion de I6 ml 4 fois par 24 h. chez I8 sujets n'a entraîné aucune modification appréciable du pouls, de la tension artérielle ou du tracé électro-encéphalographique.

Il n'y a aucune modification du débit acide du suc gastrique.

CONCLUSIONS PHARMACOLOGIQUES.

On peut retenir des études pharmacologiques :

- L'action élective du produit sur la muqueuse oesophagienne et gastrique, qui agit comme uh anesthésique local puissant et durable ;

- L'oxéthazaïne n'a aucune action anti-histaminique ni spasmolytique, ni anticholinergique.

- Elle ne modifie pas la motilité ou la sécrétion gastrique, n'entrave pas la cicatrisation des muqueuses.

- Elle est atoxique car la puissance de son action anesthésique permet l'emploi de concentrations faibles (0,2 °/₀) la toxicité est encore réduite par l'emploi de la suspension en gel d'alumine.

- Sa tolérance est excellente hormis parfois l'apparition d'une constipation transitoire chez quelques sujets.

oOo

C H A P I T R E - V -

E S S A I S C L I N I Q U E S

Nous disposons de 30 observations toutes recueillies dans le service de la Maternité du Centre Hospitalier Universitaire de REIMS durant les années I964-I965.

Nous avons étudié l'effet de l'oxéthazaïne sur trente malades gravides qui se plaignaient de "brûlures d'estomac". Nous n'avons retenu que des cas où il s'agissait de symptômes importants, très difficilement supportés.

1 - Le premier groupe d'observations comporte I7 cas de pyrosis gravidique avec ses symptômes connus cliniquement et survenant en général pendant le dernier trimestre de la gestation, dont la pathogénie est actuellement expliquée par une béance du cardia ou à une hernie hiatale, ce sont les observations numérotées de 1 à I7.

La I8e observation correspond à une femme qui a présenté des brûlures d'estomac intenses au cinquième jour des suites d'une césarienne.

2 - Le deuxième groupe numéroté de I9 à 30 correspond à I2 cas dont l'aspect clinique est celui d'une gastrite chronique ayant précédé la grossesse mais aggravée par celle-ci.

oOo

PREMIER GROUPE D'OBSERVATIONS

PROTOCOLE :

Les essais ont été effectués avec une suspension de FH099 buvable administré à la dose de 3 à 4 cuillers à soupe par jour en moyenne (soit 90 à I20 mg d'oxéthazaïne par jour).

L'horaire des prises et la durée du traitement appliqué seront précisés au cours de chaque observation.

Nous rappelons qu'il s'agit de I7 cas de pyrosis gravidique survenant durant le dernier trimestre de la gestation.

La I8e observation, rattachée à ce groupe concerne une gastrite transitoire apparue 5 jours après une césarienne.

oOo

O B S E R V A T I O N S

N° I - Madame D...

- Agée de 24 ans, cinquième parité. Elle consulte au cours de son 7e mois de grossesse.

- Au 6e mois de sa grossesse, la parturiente ressent des brûlures d'estomac qui apparaissent une demi-heure après les repas et même lorsqu'elle ne mange pas. Elles durent environ 5 à I0 minutes.
La malade ressentait les mêmes douleurs au cours de sa première grossesse et pendant toute la durée de celle-ci elle eu des vomissements.

- L'étiologie probable consiste en brûlures d'estomac avec pyrosis.
Aucune radiographie n'a été faite.

- Le traitement prescrit est de 3 cuillérées à soupe de FH 099 par jour après les repas.

- Les résultats sont excellents en 4 jours , on ne note aucun effet parallèle.

N° 2 - Madame R...

- Agée de I6 ans et demi, primipare.
Le terme est prévu pour la fin du mois de mai I964.
- L'interrogatoire rapporte que la malade souffre de brûlures d'estomac et de l'oesophage depuis la fin du mois de février I964. Elle souffre surtout la nuit une demi-heure après le coucher.
Au moment de la mise en route du traitement, Madame R... était enceinte de 7 mois.

- Etiologie probable : pyrosis gravidique.
Aucune radiologie n'a été faite.

- Le traitement prescrit : FH099 à raison de 4 cuillers à soupe par jour au moment de l'apparition des douleurs.

- Les résultats : donnent un arrêt total des brûlures progressivement en 4 à 5 jours.
On ne note aucun effet parallèle.

N° 3 - Madame D...

- Agée de I6 ans, primipare. Elle consulte au septième mois.
- Les brûlures apparaissent pendant les repas le jour et souvent réapparaissent la nuit au coucher.

- L'étiologie probable : Pyrosis
Aucune radiographie n'a été faite.

- Le traitement prescrit : 4 cuillers à soupe par jour, au moment des douleurs dë FH 099.

- Résultats : guérison complète des troubles, mais après 8 jours de traitement seulement.
On ne note aucun effet parallèle.

N° 4 - Madame N...

- Agée de 2I ans, primipare. Elle consulte à sept mois et demi.

- L'étiologie probable : une béance du cardia douloureuse, avec pyrosis surtout en décubitus.
Elle ne souffre pas pendant les repas.
Elle est calmée momentanément par des thérapeutiques anti-acides.
Aucune radiographie n'a été pratiquée.
- Le traitement prescrit a été : 3 cuillérées à soupe par 24 h. de FH 099.
- Résultats ; très satisfaisants. Les brûlures s'espacent et perdent de leur acuité en 4 jours.
On ne note aucun effet parallèle.

N° 5 - Madame L...

- Agée de 30 ans, 4e parité. Elle consulte au 7e mois.
- Elle présente des brûlures et des vomissements uniquement au cours de la nuit.
Elle n'allègue aucun trouble durant la journée, ni pendant les repas.

- L'étiologie probable : pyrosis avec probablement une béance du cardia.
Aucune radiographie n'a été pratiquée.

- Le traitement prescrit : FH 099 à raison de 1 à 4 cuillers à soupe par jour.

- Résultats : la malade s'est déclarée très satisfaite.
Elle n'a présenté aucun effet parallèle.

N° 6 - Madame R...

- Agée de 32 ans, secondipare, Le terme est prévu pour la fin du mois suivant (grossesse de 7 mois et demi).

- La malade ressent des brûlures tous les soirs après les repas et durant la nuit.

- Etiologie probable : une hernie avec pyrosis.
Aucune radiographie n'a été faite.

- Le traitement prescrit : FH 099 à raison de 3 à 4 cuillérées à soupe par jour.

- Résultats : amélioration puis guérison en 4 à 5 jours.
Aucun trouble secondaire n'est apparu.

N° 7 - Madame V...

- Agée de 35 ans, cinquième parité. Elle consulte à 7 mois I/2.

- Elle présente des brûlures d'estomac fréquentes, qui s'accentuent en fin d'après-midi et surtout la nuit et se terminent assez fréquemment par des vomissements.

- L'étiologie probable : Pyrosis.
Aucune radiographie n'a été pratiquée.

- Le traitement prescrit : FH 099, 3 cuillerées à soupe par jour.

- Résultats : bons et réguliers.
Aucun effet parallèle notable.

N° 8 - Madame B...

- Agée de 37 ans, neuvième parité. Elle consulte à 7 mois I/2 .
- Elle présente un pyrosis typique avec des régurgitations acides sans horaire. Elle ressent une amélioration aux changements de positions.

- L'étiologie probable : réapparition de troubles dus à une séquelle de hernie diaphragmatique opérée un an auparavant.
Une radiographie a été pratiquée avant l'intervention.

- Traitement prescrit : une cuiller à soupe de FH 099 au moment des brûlures (4 cuillers au maximum par jour).

- Résultats : la maladie est calmée après 2 ou 3 jours de traitement. On ne note aucun effet parallèle.

N° 9 - Madame P...

- Agée de 35 ans, tertipare. Elle consulte au cours de son 7e mois.
- Elle souffre de brûlures d'estomac et de l'oesophage depuis un mois.
- L'étiologie : Pyrosis.
Aucune radiographie n'a été faite.

- Traitement prescrit : 3 cuillers à soupe de FH 099 par 24 h.
- Les résultats : sont très bons et durables après 4 jours.
Il n'y a aucun effet parallèle.

N° IO - Madame Ge...

- Agée de 38 ans, sixième parité. Elle consulte au 7e mois.
- Elle accuse 5 à 6 crises par jour et durant la nuit.
- Etiologie probable : Pyrosis
- Aucune radiographie n'a été faite
- Le traitement prescrit : 4 cuillers à soupe par jour de FH 099 pris au début des brûlures.
- Résultats : rapides et durables après 8 jours de traitement . Aucun effet parallèle à noter.

N° II - Madame GI...

- Agée de 37 ans, septième parité. Terme prévu pour le mois suivant.
- La malade accuse des brûlures d'estomac à partir du 6e mois de grossesse.

Ses douleurs sont surtout nocturnes et accompagnées de régurgitations acides.
Le syndrome revenant à chaque grossesse réagit assez mal aux traitements alcalins habituels.
Elle a subi en I958 une cholécystectomie.
En I96I elle subit une choledocotomie.

- Etiologie probable : Pyrosis.

En I950 on lui a décelé une ptose gastrique radiologiquement.
L'observation décrite a eu lieu en juin I964.

- Traitement prescrit : 3 cuillers à soupe de FH 099 par 24 h.

- Résultats : arrêt des brûlures le lendemain même de la première prescription .

Pas de reprise des troubles dans les jours suivants.
On remet un flacon du produit à la malade à sa sortie du Centre Hospitalier.
Durant son séjour à la Maternité on ne note aucun effet parallèle.

N° I2 - Madame H...

- Agée de 36 ans, 4e parité. Elle consulte au cours du 5e mois de grossesse.
- Elle présente des brûlures d'estomac tous les jours plutôt en dehors des

repas. A cela s'ajoutent des crises de foie périodiques et de la constipation chronique.
Notons que cette femme n'avait pas de brûlures d'estomac pendant ses grossesses précédentes.
Etiologie probable : Pyrosis.
Aucune radiographie n'a été pratiquée.

- Traitement prescrit : 4 cuillérées à soupe de FH 099 par jour dès le début des douleurs.

Résultats : la malade s'annonce très satisfaite.
On ne constate aucun effet parallèle.

N° I3 - Madame B...

- Agée de 22 ans, secondipare, Elle consulte au cours du 8e mois de sa grossesse.
- Les brûlures d'estomac et oesophagiennes apparaissent surtout la nuit, sans horaire fixe et sans rapport avec les repas.

- Etiologie probable : Pyrosis.
- Traitement prescrit : 3 à 4 cuillérées à soupe par jour de FH 099.
- Les résultats : sont excellents.
Aucun effet parallèle.

N° I4 - Madame D...

- Agée de 2I ans, primipare, Consulte au cours du 7e mois de sa grossesse.

- Ses brûlures d'estomac apparaissent surtout la nuit.
Les pansements alcalins n'ont aucune action sur elle.

- Etiologie probable : Pyrosis;
Une radiographie a été pratiquée le mois précédent et ne montre rien de précis.

- Le traitement prescrit : a été de 4 cuillérées à soupe de FH 099 par 24 heures dès le début des douleurs.

- Résultats : après 8 jours de traitement, les brûlures sont entièrement disparues sans aucun effet parallèle.

N° I5 - Madame S...

- Agée de I9 ans, primipare. Elle consulte au 6e mois.
- Elle a présenté des vomissements à la fin des repas au cours de ses 2e et 3e mois de grossesse. Puis une amélioration transitoire s'est installée.
Au 5e mois, apparaissent des brûlures d'estomac, auxquelles s'ajoute la nuit une sensation de faim douloureuse.
Actuellement (au 6e mois) les brûlures d'estomac apparaissent également pendant le jour avec des éructations acides brûlant l'oesophage.

- Etiologie probable : une béance du cardia avec Pyrosis. aucune radiographie n'a été pratiquée.

- Traitement prescrit : 4 cuillérées à soupe par 24 heures de FH 099.
Résultats : l'action thérapeutique est durable après 6 jours . On note comme effet parallèle une constipation transitoire.

N° I6 - Madame Du...

- Agée de 32 ans, multipare. Elle consulte au cours du 7e mois.
- Elle présente un pyrosis typique de la grossesse.
Aucune radiographie n'a été faite
- Traitement prescrit : 4 cuillérées à soupe de FH 099 par 24 heures au début des douleurs.

- Résultat : pendant les cinq premiers jours on ne constate que très peu d'amélioration.
On poursuit le traitement et après huit jours de traitement consécutifs le résultat est bon avec sédation des troubles.
Comme effet parallèle on note de la constipation.

N° I7 - Madame Dr...

- Agée de 32 ans, quatrième parité. Elle consulte au cours du 8e mois de sa grossesse.
- Elle a souffert de brûlures d'estomac durant ses trois grossesses précédentes. Elle souffre à nouveau depuis le début de cette grossesse.

- Etiologie probable : gastrite récidivante de la femme enceinte.
Trois ans auparavant, aucune anomalie n'a été constatée à la radiographie.

- Traitement prescrit : FH 099 à raison de 4 cuillérées par 24 heures, dès le début des douleurs.

- Résultats : ils sont rapidement excellents, mais ne sont jugés durables qu'après 6 à 7 jours de traitement.
On ne note aucun effet parallèle.

N° I8 - Madame B...

- Il s'agit ici d'un cas particulier rattaché aux observations du premier groupe car la gastrite apparue chez cette femme revêt aussi un caractère très transitoire sans aucune antériorité plus ou moins chronique.
Madame B...est âgée de 2I ans, c'est une primipare pour laquelle on a conseillé et prévu une césarienne à terme pour dystocie du bassin osseux importante.
La malade ressent des brûlures de l'estomac après les repas dès le 5e jour après la césarienne.

- Etiologie probable : gastrite des suites opératoires.
Aucune radiographie n'a été pratiquée.

- Traitement prescrit : FH 099 à raison de 3 cuillers à soupe par jour.

- Résultats : on note une amélioration importante en 48 heures sans aucun effet parallèle.

Nous avons résumé dans un tableau récapitulatif, à la page suivante, les I8 observations déjà décrites. Il permet de contrôler rapidement les symptômes présentés par la malade, le diagnostic posé, les résultats obtenus avec leurs éventuels effets parallèles.

oOo

TABLEAU I - Premier groupe d'observations - Pyrosis gravidique

N° OBS.	Age années	Parité	Diagnostic	Symptômes	Début des symptomes	Résultats	Effets parallèles
1	24	V	gastrite	gastralgies + pyrosis	7e mois	Exeellents en 4 jours	0
2	16 1/2	I	reflux*	pyrosis	7e mois	guérison en 4 jours	0
3	16	I	reflux	pyrosis	7e mois	guérison en 8 jours	0
4	21	I	reflux	pyrosis	7 mois 1/2	satisfaisants	0
5	30	IV	reflux	pyrosis	7 mois	satisfaisants	0
6	32	II	reflux	pyrosis	7 mois 1/2	guérison en 4 jours	0
7	35	V	reflux	pyrosis vomissements	7 mois 1/2	bons	0
8	37	IX	hernie hiatale	pyrosis	7 mois 1/2	sédation en 2 ou 3 jours	0
9	35	III	reflux	"brûlures" pyrosis	7e mois	guérison en 4 jours	0
10	38	VI	reflux	pyrosis	7e mois	guérison en 8 jours	0
11	37	VII	reflux	"brûlures" pyrosis	6e mois	sédation immédiate	0
12	36	IV	reflux	"brûlures" pyrosis	5e mois	très satisfaisants	0
13	22	II	reflux	"brûlures"	8e mois	excellents	0
14	21	I	reflux	"brûlures"	7e mois	guérison en 8 jours	0
15	19	I	reflux	pyrosis	6e mois	guérison en 6 jours	constipation
16	32	multipare	reflux	pyrosis	7e mois	sédation à partir du 5ej.	constipation
17	32	IV	gastrite	"brûlures"	8e mois	sédation durable après 6j.	0
18	21	I	gastrite post-opératoire	"brûlures"	5e jour post-partum césarienne	amélioration en 48 h.	0

* Reflux : reflux gastro-oesophagien.

C O M M E N T A I R E S

Nous voyons que pour les I7 observations étudiées en tête, les parturientes présentaient dans la grande majorité des cas un reflux gastro-oesophagien ou une hernie hiatale qui se traduit par un pyrosis douloureux et rebelle bien souvent aux thérapeutiques classiques.

Après une administration par os à raison de 3 à 4 cuillers à bouche par jour pendant un temps limité de FH 099, les résultats furent très positifs et très encourageants :

- Il n'y a aucun échec.
- Dans deux cas seulement on poursuit la thérapeutique pendant 8 jours pour obtenir une sédation des troubles.
- Dans deux cas également on note l'apparition d'une constipation transitoire, aucun autre effet parallèle n'est à signaler.
- Toutes les malades sont :
  - soit améliorées : 3 cas (2I °/₀)
  - soit guéries : I4 cas (79 °/₀)

La I8e observation concernant une gastrite post-opératoire confirme à son tour l'ensemble des résultats, la malade étant améliorée en 2 jours;

oOo

DEUXIEME GROUPE D'OBSERVATIONS

Les résultats intéressants obtenus avec ce nouveau traitement sur des malades présentant un pyrosis purement gravidique, c'est à dire ayant commencé au cours de la grossesse ou ayant déjà existé seulement au cours de grossesses précédentes, nous incite à renouveler une série d'études cliniques concernant, cette fois, des parturientes présentant des gastrites ou brûlures d'estomac durant leur grossesse mais ayant des antécédents de gastrite chronique plus ou moins ancienne où la grossesse est apparue comme phénomène non pas déclenchant mais aggravant.

Ce sont les I2 observations que nous allons décrire et classées du N° I9 au n° 30.

oOo

OBSERVATIONS

N° I9 - Madame S...

- Agée de 24 ans, primipare. Elle consulte au 7e mois de sa grossesse.

- Les brûlures apparaissent dès la fin des repas et s'accompagnent de vomissements. Ceux-ci ont lieu parfois entre les repas. Les douleurs ont augmenté en fréquence et en intensité depuis un mois.

- L'étiologie : gastrite chronique. Les troubles décrits existant plusieurs mois avant la grossesse.
Cependant une radiographie pratiquée dix mois auparavant ne constatait rien de bien notable.

- Traitement prescrit : 3 cuillers à soupe par 24 heures de FH 099 dès le début des douleurs.

- Résultats : nette amélioration à partir du 4e jour. On ne note aucun effet parallèle.

N° 20 - Madame P...

- Agée de 37 ans, tertipare. Elle consulte au 9e mois.

- Elle présente une importante et douloureuse barre gastrique uniquement pendant ses grossesses, celle-ci s'accompagne de petites hématémèses.
Un examen radiologique effectué I0 mois auparavant montre des ulcérations superficielles au niveau du duodénum. Il a été prescrit un traitement basique dont les résultats furent inconstants.

- Etiologie probable : grossesse accentuant les signes fonctionnels d'une ulcération de moyenne importance et paraissant chronique.

- Traitement prescrit : 4 cuillers à soupe de FH 099.

- Résultats : Excellents du point de vue efficacité et rapidité d'action. On ne signale aucun effet parallèle.

N° 21 - Madame V...

- Agée de 35 ans, septième parité. Grossesse au 6e mois.

- Elle présente des brûlures d'estomac et oesophagiennes avec vomissements depuis le début de sa grossesse. Ces troubles ont également existé au cours des grossesses précédentes.

- Etiologie probable : il faut noter également quelques troubles vésiculaires avec gastrite chronique et cholécystite rebelles.
Aucune radiographie n'a été pratiquée.

- Traitement prescrit : 3 cuillers à soupe par 24 heures de FH 099 au début des douleurs.

- Résultats : bons résultats. Les brûlures ont disparu après 8 jours de traitement.

N° 22 - Madame L...

- Agée de 20 ans, secondipare. Elle consulte au 4e mois de sa grossesse. Elle a accouché à la fin de son 8e mois.

- Elle présente des brûlures post-prandiales, surtout l'après-midi et qui persistent jusqu'au soir.
Les brûlures sont apparues au 4e mois environ.

- Etiologie probable : gastrite aggravée par la grossesse.

- Traitement prescrit : dès les Ier jour de traitement les brûlures cessent immédiatement, mais réapparaissent après un repas, il faut donc continuer quelques jours.
On ne constate aucun effet parallèle.

N° 23 - Madame A...

- Agée de 26 ans, secondipare. Elle consulte au cours de son 5e mois de grossesse.

- Elle présente des douleurs d'estomac une demi-heure après les repas. Les vomissements la soulagent, mais la maladé ressent des douleurs pendant toute l'après-midi si elle ne vomit pas.

- Etiologie probable : Pyrosis de la grossesse avec syndrome gastrique en augmentation.
Une radiographie de l' estomac faite 2 ans auparavant a montré une gastrite authentique.

- Traitement prescrit : 3 cuillérées à soupé de FH 099 par jour pendant 3 jours.

- Résultats : excellents résultats avec 3 prises par jour pendant 3 jours.
On laisse un flacon à cette consultante. Elle ne vomit plus.

N° 24 - Madame M...

- Agée de 22 ans, primipare. Elle consulte au cours du 6e mois de sa grossesse.
- Elle présente des brûlures continuelles qui atteignent leur paroxysme le matin et après les repas. Elle a aussi des éructations acides.

- Etiologie probable : gastrite sur un fond de chronicité ?

- Traitement prescrit : 3 cuillérées à soupe par jour de FH 099.

- Les résultats : sont positifs et rapides.

N° 25 - Madame S...

- Agée de 20 ans, primipare. Elle consulte au cours du 6e mois de la grossesse.

- Depuis le 2e mois de sa grossesse, la malade vomit, mais ses vomissements ont presque totalement disparu.
A partir du 5e mois, elle ressent des brûlures d'estomac à horaire fixe. Elle a aussi des renvois acides.

- Etiologie probable : hyperkinésie et hyperchlorhydrie avec gastrite chronique.

- Traitement prescrit : 3 cuillers à soupe de FH 099 par 24 heures.

- Résultats : on note une amélioration rapide, mais il y a reprise des brûlures lorsqu'on arrête la thérapeutique. Une nouvelle amélioration se produit à la reprise du traitement. On a une constipation transitoire à titre d'effet parallèle.

N° 26 - Madame G...

- Agée de 28 ans, cinquième parité. Elle est à son 3e mois de grossesse.

- La malade ressent des brûlures d'estomac depuis le début de sa grossesse, généralement juste après les repas.

- Etiologie probable : gastrite avec hyperkinésie.
- Traitement prescrit : 3 cuillers à soupe par jour de FH 099

- Résultats : les douleurs ont cessé avec la prise du médicament. On ne signale aucun effet parallèle.

N° 27 - Madame R...

- Agée de 29 ans, quatrième parité. Elle consulte au cours du 8e mois de sa grossesse.

- La malade ressent des brûlures d'estomac une demi-heure après les repas, tous les jours pendant deux heures depuis le début de sa grossesse. Elle ne signale aucun trouble en dehors des grossesses.

- Etiologie probable : brûlures dues à la grossesse. Gastrite surajoutée. Cependant on ne signale rien à la radiographie.

- Traitement prescrit : 4 cuillérées à soupe de FH 099 pendant 8 à IO jours sans résultat net.
On considère ce cas comme un échec.
Les brûlures ont continué durant la fin de la grossesse.
Depuis son accouchement, la malade n'a plus ressenti de brûlures.
Accessoirement durant le traitement la malade n'a présenté aucun effet parallèle.

N° 28 - Madame P...

- Agée de 20 ans, primipare. Elle consulte au 7e mois de sa grossesse.
- Elle présente des brûlures post-prandiales et des vomissements.
- Etiologie probable : gastrite.
- Traitement prescrit : 4 cuillers à soupe de FH 099 par jour.
- Résultats : très bons en 4 jours.
- On ne signale aucun effet parallèle.

N° 29 - Madame E...

- Agée de 2I ans, primipare. Elle consulte au cours de son 3emois de grossesse.

- Elle présente des brûlures continues, sans accalmies, qui ne sont pas apaisées par les aliments. Elle signale des vomissements épisodiques qui ne calment rien non plus.

- Etiologie : on n'a en fait aucune étiologie précise.
Il s'agit vraisemblablement d'une gastrite peut être d'origine vésiculaire.
Aucune radiographie n'a été faite.

- Le traitement prescrit : FH 099 à raison de 4 cuillers à soupe par jour

- Résultats : les brûlures s'espacent puis cessent dès l'absorption du FH 099
Mais la prise de ce médicament est obligatoire pour calmer les brûlures.
Cette malade a utilisé trois flacons du produit à titre d'entretien.

N° 30 - Madame X...

- Agée de 30 ans. Tertipare. Elle consulte au cours de son 8e mois de grossesse.
- Elle présente des brûlures d'estomac surtout nocturnes et très accentuées.
- Etiologie probable : Pyrosis gravidique avec antécédents de gastrite chronique alléguée mais n'ayant pas été contrôlée radiologiquement.

- Traitement prescrit : 4 cuillers à soupe de FH 099 par 24 heures au début des douleurs.

- Résultats : excellents après 4 jours de traitement. On ne signale aucun effet parallèle.

oOo

Nous résumons dans un tableau, page suivante, l'ensemble de ces observations en précisant le diagnostic, les symptômes, le début de ceux-ci, les résultats obtenus avec les éventuels effets parallèles.

oOo

TABLEAU II - Gastrites chroniques aggravées par la grossesse.

N° OBS.	Age années	Parité	Diagnostic	Symptômes	Début de symptômes	Résultats	Effets paralles
19	24	I	gastrite chronique	"brûlures" vomissements	7e mois	Amélioration nette en 4 jours	0
20	37	III	Ulcère duodénal	Gastralgies	9e mois	Excellents et rapides	0
21	35	VII	Gastrite chronique + cholécystite	"brûlures" vomissements	6e mois	guérison en 8 jours	constipation
22	20	II	gastrite	"brûlures"	4e mois	Sédation immédiate, nécessité continuer le traitement	0
23	26	II	gastrite	"brûlures" vomissements	5e mois	excellents	0
24	22	I	gastrite	"brûlures"	6e mois	sédation rapide	0
25	20	I	gastrite	"brûlures"	5e mois	sédation rapide nécessité de poursuivre traitement	constipation
26	28	V	gastrite	"brûlures"	début de grossesse 3e mois	sédation immédiate	0
27	29	IV	gastrite chronique	"brûlures"	8e mois	Echec	0
28	20	I	gastrite	"Brûlures" vomissements	7e mois	très bons en 4 jours	0
29	21	I	gastrite	"brûlures"	Début de grossesse 3e mois	sédation immédiate mais nécessité continuer traitement	constipation
30	30	III	reflux + gastrite	pyrosis	8e mois	Excellents après 4 jours	0

C O M M E N T A I R E S

Les I2 observations présentées montrent que ces malades souffrent toutes depuis un temps plus ou moins reculé d'une gastrite douloureuse qui s'est accentuée avec la grossesse.

Les "brûlures" d'estomac sont constantes et deviennent intolérables souvent dès le 3e ou 4e mois de la grossesse.

Plusieurs échecs aux thérapeutiques classiques sont cités.

Nous avons administré, toujours selon le même principe, per os 3 ou 4 cuillérées à soupe de FH 099 pendant la durée de temps en général limitée.

Les résultats sont encore ici très encourageants. Nous avons :

- 6 résultats excellents ou très bons et très rapide (2-3 jours),
- 4 sédations rapides ou avec nécessité de poursuivre le traitement durant 8 jours ou au-delà,
- 1 amélioration nette en 4 jours.
- Nous avons un échec même après 8 jours de traitement à 4 cuillers à soupe par jour de FH 099 (soit I20 mg/j d'oxéthazaïne).

Dans trois cas nous constatons l'apparition d'une constipation transitoire qui correspond d'ailleurs au traitement poursuivi 8 jours.

Aucun autre effet parallèle n'est à signaler.

Toutes les malades, à l'exception d'un cas sont :

- soit guéries en 2 à 8 jours, 6 cas soit 50°/o

- soit améliorées nettement dans un délai variable : 5 cas soit 45 °/₀
- Il reste un échec.

Les guérisons vraies sont dans un rapport à peu près identique aux améliorations sous traitement prolongé.

Ces résultats sont cependant très variables considérant que l'ensemble des malades souffraient de troubles digestifs variés (gastrite, ulcère, cholécystite) et bien antérieurs à leur grossesse qui fut d'ailleurs un phénomène aggravant ce qui les fit parfois consulter dans la première moitié de leur grossesse.

Enfin le FH 099 fut prescrit après que ces malades eurent déjà utilisé auparavant d'autres thérapeutiques d'un effet souvent relatif.

oOo

C H A P I T R E - VI -

DISCUSSION POUR L'ENSEMBLE DES OBSERVATIONS

I - COMMENTAIRES

Nous avons noté un seul échec : l'observation n° 27.

Il s'agissait vraisemblablement d'une gastrite chronique durant depuis le début de la grossesse.

Une radiographie n'a cependant rien montré de particulier.

Certains éléments nous permettent de supposer que cette malade était une psychosomatique, refusant sa grossesse. Cela peut certainement avoir un rôle.

Les brûlures ont définitivement cessé sans aucun traitement après son accouchement.

Nous avons noté trois échecs partiels, les observations : 22, 25, 29.

Chaque cuiller à soupe de FH 099 amenait une sédation complète mais nous n'avons pas obtenu l'arrêt définitif des brûlures.

Toutes les autres malades ont connu le succès de cette thérapeutique.

Les malades étaient, en général, rapidement et durablement guéries en trois ou quatre jours.

Chez 6 malades seulement, nous n'avons pu cesser la thérapeutique définitivement qu'après 8 jours (observations : I, IO, I4, I5, I6, 2I)

2 - POSOLOGIE

Nous avons conseillé à nos malades d'absorber le FH099 par cuiller à soupe, sans dépasser un total de 4 cuillers à soupe par 24 heures.

Au lieu d'indiquer des horaires fixes : avant ou après les repas, nous insistons pour que chaque dose soit absorbée dès qu'une douleur est ressentie nettement.

Le sirop est absorbé en général allongé d'un demi-verre d'eau, quelquefois , selon le désir de la malade, pur, à la cuiller.

Nous n'avons pas noté de raison qui puisse nous faire choisir telle ou telle de ces deux techniques.

3 - EFFETS PARALLELES

Jamais une malade n'a rapporté quelque raison d'abandonner l'usage du FH099.

On ne note aucun cas de nausées, vomissements ou vertiges. Chez celles qui ont eu à absorber le produit pendant plus de 4 jours, nous avons noté de la constipation, d'ailleurs transitoire. Il peut être prescrit , dans ce cas, des lavements ou des suppositoires laxatifs. Nous évitons d'employer des laxatifs per os.

4 - CONCLUSION DE LA DISCUSSION DES RESULTATS

De l'ensemble des études cliniques que nous venons de détailler nous voyons que ce nouveau traitement par le FH099, dans les indications de pyrosis gravidique ou de brûlures par gastrite aggravée durant la grossesse, peut être conseillé largement et en toute sécurité.

Son succès dépasse actuellement les thérapeutiques que nous utilisions jusqu'ici.

L'oxathazaïne, anesthésique local de contact des voies digestives supérieures, permet d'attendre facilement la fin de la grossesse, cause des troubles précités.

L'avantage incontestable de ce produit est sa rapidité d'action.

Son innocuité permet de la prescrire sans crainte et sans contrôle rigoureux durant la période délicate de la grossesse.

oOo

CONCLUSION GENERALE

1 - Le pyrosis de la femme enceinte reste un problème redoutable car rebelle aux thérapeutiques dont on dispose jusqu'ici, dans un certain nombre de cas. Les traitements classiques, bien appliqués, sont parfois décevants.

2 - Les apports de ces dernières années dans la recherche de l'étiologie nous conduisent à retenir l'importance et la fréquence des cas de béance du cardia et de hernie hiatale, favorisées toutes deux, surtout dans le 3e trimestre de la gestation, par l'atonie constatée sur tout le système digestif et le tractus urinaire.

3 - Nous avons été appelés à participer à des essais cliniques effectués dans le service d'Obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire de Reims, avec un nouveau produit mis à notre disposition sous le nom chimique d'oxéthazaïne.

Ces essais se sont poursuivis sur 30 cas de pyrosis.

Ils nous permettent d'afffirmer :

- une guérison rapide dans 26 cas
- une amélioration sous traitement prolongé dans trois cas considérés comme des échecs partiels.
- un échec après traitement prolongé.

4 - En conclusion nous pensons que c'est un progrès d'introduire dans notre arsenal thérapeutique ce nouveau produit et c'est ce que notre thèse a voulu confirmer.

Nous remercions les Laboratoires WIETH-BYLA qui ont eu l'amabilité de mettre à notre disposition le FH099, spécialisé actuellement sous le nom de MUTESA, indispensable à nos essais cliniques.

Vu, le Président de Thèse :

M. MERGER

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - BERKOWITZ D.-

Treatment of gastritis with an antiacid oxethazaïne mixture
J. of Am. Ger. Soc. IO-3 p. 238-24I (I962)

2 - BOQUIEN Y., ROCAND J.C.-

L'anesthésie de contact des muqueuses digestives.
Utilisation thérapeutique d'une suspension buvable d'oxathazaïne.
Inf. Thérap. n° 7 T3 (I965)

3 - BUCHELE F., HERMANN U.-

Hiatushernie in graviditate.
Gynoecologia I56 n° 5 p. 338-34I (I963)

4 - CARNE S.- Double-blind trial of mucaine in heartburn of pregnancy
J. Coll. Practitt 8-I35 (I964)

5 - DEUTSCH E., CHRISTIAN H.J.-

Chronic Gastritis : histological criteria for management and medical treatment with a mucosal anesthétic in aluminium hydroxide.
J.A.M.A. I69 p. 20I2-20I5 (I959)

6 - DIGONNET L. et THOYER-ROZAT J.-

Pyrosis de la femme enceinte et sels d'aluminium.
Conc. Méd. 75 n° 42 p. 3444 (I953).

7 - FARRAR G., SEIFTER J.-

Gastrointestinal dysfunction modified by a topical anesthetic (Oxethazaïne)
The pensyl. Med. J. 65, II I369 à I372 (I962)

8 - GILLOUX A.- Hernie hiatale et grossesse.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. I7 n° I p. 39-4I (I965)

9 - GLASSMAN J.M., DERVINIS A., BECKFIELD W., SEIFTER J.-

Acute and chronic toxicity of oxethazaïne : a highly potent local anesthetic.
Toxicol. and applied pharmaco. 5, 2, I84 (I963).

I0 - GRASSET, LEVY, PIALOUX -

Traitement du pyrosis de la femme enceinte.
Gyn. Obst. 47 n° 5 723-724 (I948)

11 - HILLEMAND P., VIGUIE R., BERNARD H., VILLARD et DELILLE.-

Hernie diaphragmatique et grossesse dans ses rapports avec le pyrosis de la femme enceinte.
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris 69 n° 9-I0 p. 229-234 (I953)

I2 - HOLLANDER E.-

Oxethazaïne for contrôl of symptoms in refractory cases of duodénal ulcer and hiatus hernia.
Am. J. Gastro-entérology 34-6 p. 6I3-6I8 (I960)

I3 - JANKELSON IR., JANKELSON OM.-

Topical anesthetic and antiacid in the treatment of peptic esophagitis.
Am. J. Gastro enterology 32-5 p. 636-64I (I959)

I4 - JANKELSON OM., JANKELSON IR.-

Physiological and clinical aspects of peptic esophagitis.
Am. J. Gastro enterology 35-4 p. 329-334 (I96I)

I5 - LA SELVE A., CHARTON Y., VILLEMANGE Y.-

A propos d'un nouveau traitement du pyrosis gravidique par les silicones.
B.F. Soc. Gyn. Obst. II-4 p. 37I-372 (I959)

I6 - LEWIN D.-

Affections de l'appareil digestif au cours de la gravido-perpéralité.
Encycl. Méd. Chir. Obst. I - 5045 C. - I0 - p. 3 (I963)

I7 - LACOMME M.-

Pratique obstétricale - Pyrosis T.I. - p. 54 (I960).

I8 - MERGER R., LEVY J., MELCHIOR J.-

Précis d'obstétrique - Pyrosis - p. 6I0 (I96I)

I9 - MONGES H., MONGES A., GARCIN-NICOLAS M.-

Considérations sur la pathogénie du pyrosis gravidique, les herhies hiatales et le reflux gastro-oesophagien des femmes enceintes.
Conc. Méd. 76 - n° I8 p. I8I5-I8I9 (I954).

20 - NAGLER R., HOWARD, SPIRO-

Heartburn in pregnancy
Am. J. Digestive diseases 29-7 - p. 648-655 (I962)

2I - NAGLER R., HOWARD, SPIRO.-

Heartburn in late pregnancy manometric studies of oesophageal motor function.
J. Clin. Investigation 40 - p. 954-970 (I96I)

22 - POIRIER J.P.-

Orientation nouvelle du traitement des gastrites et oesophagites : l'emploi d'un anesthésique de contact : l'oxéthazaïne.
Ext. Ther. RMF - 79 - 6-7.

23 - SEIFTER J., GLASSMAN J.M., HUDYMA G.M.-

Oxethazaïne and related congeners : a series of highly potent local anesthetics (27300).
Proc. Soc. Exper. Biol. Med.- I09, 664 (I962)

24 - SIMLER M., SCHWARTZ J.-

Essai d'un anesthésique de contact (le FH 099) en thérapeutique gastro-entérologique.
Ext. Strasb. Méd. 9 - 85I-856 (I964).

25 - TRILLAT P., MAGNIN P.-

Grossesse normale et pathologique - Pyrosis T.I. p. 358 (I962)

26 - WIQVIST N.-

Traitement du pyrosis gravidique par le mestinon.
Gynoecologia I46 n° I - p. 65-7I - résumé français (I958).

oOo

TABLE DES MATIERES

Pages

CHAPITRE I

- Le syndrome - Essais sur sa pathogénie 1

CHAPITRE II

- Les thérapeutiques proposées 5

CHAPITRE III

- Publications antérieures sur le produit à l'essai. 7
- Publications antérieures sur le produits en obstétrique 8

CHAPITRE IV

- Pharmacologie I0

CHAPITRE V

- Essais cliniques I6

Premier groupe d'observations :

- protocole I7
- Observations I8
- Résultats et commentaires 27

Deuxième groupe d'observations

- Protocole 28

- Observations 29
- Résultats et commentaires 36

CHAPITRE VI
- Discussion pour l'ensemble des observations 38

CONCLUSION GENERALE 4I

BIBLIOGRAPHIE

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90